



TITLE:

免疫の減衰, 活性化を考慮した麻疹に関するSubclinical Infectionモデル (第7回生物数学の理論とその応用)

AUTHOR(S):

岸田, 真己

CITATION:

岸田, 真己. 免疫の減衰, 活性化を考慮した麻疹に関するSubclinical Infectionモデル (第7回生物数学の理論とその応用). 数理解析研究所講究録 2011, 1751: 25-33

ISSUE DATE:

2011-07

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/171140>

RIGHT:

免疫の減衰, 活性化を考慮した麻疹に関する Subclinical Infection モデル*

A Subclinical Infection Model of Measles with Waning of Immunity, Boosting Immunity

東京大学大学院数理科学研究科 岸田真己 (Masaki KISHIDA)
Graduate School of Mathematical Sciences, The University of Tokyo

1 導入

麻疹ウイルスへの暴露がない環境では, 麻疹ワクチンの接種による獲得免疫が弱まっていく現象が観察されている. これを免疫の減衰 (Waning immunity) という. 免疫の減衰の程度が大きければ個体は麻疹ウイルスの侵入を防げず感染に至るが, まったくの無免疫ではないため症状が軽い, もしくは無症状で感染性 (感染力) を持つ, 不顕性感染になる場合がある. これを **subclinical infection** (または vaccine-modified measles infection) という. subclinical infection の感染力は典型的な麻疹に比べて弱いと言われているが, 当人の感染が認識されず見えない感染源になりうるため, 流行の分析においてはその動態が焦点のひとつになる. しかしながら, 顕在的症状がないため罹患者数を把握しにくく, 実態把握が難しい. また, subclinical infection のほかに, ウイルスへの暴露やワクチン再接種により減衰した免疫が感染性を持たないまま回復するという反応を示す場合もある. これを免疫の活性化 (Boosting of immunity) という. 麻疹の subclinical infection や免疫の活性化を組み込んだ数理モデルの研究が蓄積される一方で, 免疫の減衰, 活性化, subclinical infection を総合的に組み込んだ数理モデルの研究はまだ少ない [3][9][10].

そこで本研究では, 免疫の減衰について, ウイルスへの暴露により免疫を回復する軽度の減衰と, subclinical Infection を引き起こす重度の減衰の 2 つを組み込んだ偏微分方程式による数理モデルを構築し, 定常状態の存在や安定性について解析する.

2 モデル

2.1 モデルの構築

本研究で扱う数理モデルは, 時刻 $t \geq 0$ でのホスト人口を 5 つの人口集団に分類する. 各人口集団の時刻 t におけるサイズを以下の記号で表す.

* 本原稿は 2010 年度に東京大学大学院数理科学研究科に提出した修士論文の要約である.

- $S(t)$: 感受性人口 (susceptible population) のサイズ
 $I_1(t)$: 従来の感染性人口 (classical infectious population) のサイズ
 $R(t)$: 治癒・免疫獲得人口 (recovered population) のサイズ
 $\int_0^\infty V(t, \tau) d\tau$: ワクチン接種人口 (vaccinated population) のサイズ
 $I_2(t)$: subclinical な感染性人口 (subclinical infectious population) のサイズ

ワクチン接種人口は、出生時のワクチン接種で免疫を獲得したが、その免疫が完全ではない個体の集団である。本研究のモデリングを特徴づけるアイディアは、「ワクチン接種人口に属する個体は経過時間が大きいほど免疫が減衰し、麻疹ウイルスとの接触に際して免疫の活性化や subclinical infection の反応を起こしやすくなる」というものである。このようなアイディアをモデルに組み込むため、モデルにワクチン接種からの経過時間を表す変数 $\tau \geq 0$ を導入し、経過時間 τ の増加が免疫の減衰に対応していると考えるのである。つまり、 $\int_{\tau_1}^{\tau_2} V(t, \tau) d\tau$ が、時刻 t における (ワクチン接種時からの) 経過時間が $[\tau_1, \tau_2]$ であるワクチン接種人口サイズを与える。ワクチン接種人口全体のサイズはすべての τ について積分した $\int_0^\infty V(t, \tau) d\tau$ となる。

以上の人口集団サイズの動態を数理モデルで表現する。モデルは以下のとおりである。

$$\lambda(t) = \beta_1 I_1(t) + \beta_2 I_2(t), \quad (2.1a)$$

$$\frac{d}{dt} S(t) = \mu(1-p) - \lambda(t)S(t) - \mu S(t), \quad (2.1b)$$

$$\frac{d}{dt} I_1(t) = \lambda(t)S(t) - (\gamma_1 + \mu)I_1(t), \quad (2.1c)$$

$$\frac{d}{dt} R(t) = \mu p \theta + \gamma_1 I_1(t) + \gamma_2 I_2(t) - \mu R(t), \quad (2.1d)$$

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \tau} \right) V(t, \tau) = -\lambda(t)k(\tau)V(t, \tau) - \mu V(t, \tau), \quad (2.1e)$$

$$V(t, 0) = \mu p(1-\theta) + w\lambda(t) \int_0^\infty k(\tau)V(t, \tau) d\tau, \quad (2.1f)$$

$$\frac{d}{dt} I_2(t) = (1-w)\lambda(t) \int_0^\infty k(\tau)V(t, \tau) d\tau - (\gamma_2 + \mu)I_2(t), \quad (2.1g)$$

$$S(0) = S_0, \quad I_1(0) = I_{1,0}, \quad R(0) = R_0, \quad V(0, \tau) = V_0(\tau), \quad I_2(0) = I_{2,0}, \quad (2.1h)$$

$$1 = N_0 := S_0 + I_{1,0} + R_0 + \int_0^\infty V_0(\tau) d\tau + I_{2,0}. \quad (2.1i)$$

人口集団のサイズはすべて非負である。各集団の関係は図 1 のようになる。ここで、各パラメータについて説明する (免疫の減衰、活性化に関連した $k(\tau)$, w については最後に説明する。). β_1, β_2 はそれぞれ 1 単位の従来の感染性人口と subclinical な感染性人口が単位時間あたりに 1 単位感受性人口に対して感染させる率 (感染の伝達係数) を表し、 $\lambda(t) = \beta_1 I_1(t) + \beta_2 I_2(t)$ は単位時間あたりに 1 単位感受性人口に対して感染させる率 (感染力) を表している。よって、 $\lambda(t)S(t)$ は時間 t における単位時間あたりの (従来の麻疹の) 感染者サイズ、つまり $S(t)$ から $I_1(t)$ への人口移動のサイズになる。 $\mu > 0$ は単位時間あたりの出生率および死亡率、 $0 \leq p \leq 1$ は出生時ワクチン接種割合、 $0 \leq \theta \leq 1$ はワクチン接種により完全免疫を獲得する (すなわち人口 R に流入する) 確率である。出生により常に一定サイズ $\mu(1-p)$, $\mu p \theta$, $\mu p(1-\theta)$ が $S(t)$, $R(t)$, $V(t, 0)$ へ流入し、死亡は人口サイズに比例した一定の率で起こるものと仮定している。 $\gamma_1, \gamma_2 > 0$ はそれぞれ I_1, I_2 の単位時間あたりの治癒率を表す (subclinical infection の方が軽度の感染であるから、 $\gamma_1 < \gamma_2$ という大小関係が想定される)。治癒も死亡と同様に、人口サイズに比例した一定の率で起こり、 I_1, I_2 とも治癒後は R へ流入するものとする。

最後に免疫の減衰、活性化、subclinical infection に関連したパラメータ $k(\tau)$, w について説明する。 $k(\tau) \geq 0$

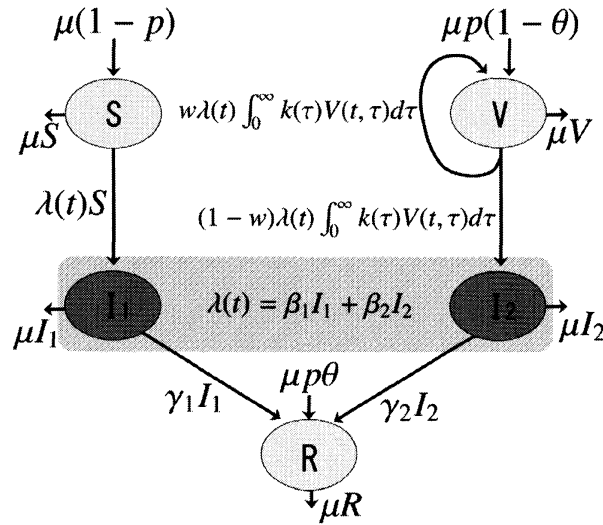


図1 モデルの関係図. $S \rightarrow I_1 \rightarrow R$ の推移が従来の麻疹の感染に対応し, $V \rightarrow I_2 \rightarrow R$ が subclinical infection に対応する. $V \rightarrow V$ の人口移動は免疫の活性化による免疫水準の回復に対応している.

は経過時間 τ のワクチン接種人口の感受性強度 (免疫の減衰の大きさ) を与える関数と定義する. すなわち, 時間 t において単位時間当たり “感染” する経過時間 τ のワクチン接種人口サイズは, $\lambda(t)k(\tau)V(t, \tau)$ であると考え. よって, 単位時間当たりのワクチン接種人口全体の “感染” 者サイズは $\lambda(t) \int_0^\infty k(\tau)V(t, \tau)d\tau$ で与えられる. さらにモデルでは経過時間 τ が増加するほど免疫が減衰する, つまり感受性強度が増加すると考えているので, $k(\tau)$ は τ に対して広義単調増加であると仮定する. さて, ワクチン接種人口の “感染” と書いたが, モデルでは免疫が減衰したワクチン接種者の反応 (= “感染”) として2通りの想定をしている. すなわち, 免疫の活性化と subclinical infection である. そこで, $0 \leq w \leq 1$ を免疫の活性化が起こる確率, 逆に $0 \leq 1 - w \leq 1$ は subclinical infection を引き起こす確率と定義する. 人口サイズでいえば $w\lambda(t) \int_0^\infty k(\tau)V(t, \tau)d\tau$ が免疫の活性化するサイズ, $(1 - w)\lambda(t) \int_0^\infty k(\tau)V(t, \tau)d\tau$ が subclinical infection を引き起こすサイズである. そして, このモデルでは経過時間 τ の増加が免疫の減衰に対応していると考えているため, 免疫の活性化した人口サイズ $w\lambda(t) \int_0^\infty k(\tau)V(t, \tau)d\tau$ は $V(t, 0)$ に流入する (すなわち τ がリセットされる) と仮定した. これは免疫の活性化により免疫水準がワクチン接種直後 ($\tau = 0$) と同水準まで回復するということである.

また, このモデルでは任意の時刻 $t \geq 0$ で $N(t) = 1$ となることが計算により確かめられる. これより, $R(t) = 1 - S(t) - I_1(t) - \int_0^\infty V(t, \tau)d\tau - I_2(t)$ と表せる. よってモデル (2.1) の解析では, $S(t), I_1(t), V(t, \tau), I_2(t)$ について考えれば十分である.

2.2 モデルの妥当性 (well-posedness)

モデル (2.1) の解の存在は, $V(t, 0)$ と $\lambda(t)$ に関する非線形連立積分方程式の解の存在に帰着される. ここでは証明は割愛するが, この形の非線形連立積分方程式については, 先行研究より, 初期値に対して一意的に連続な解が定まり, さらにこの解は任意の時刻 $t \geq 0$ まで延長できる正值な解であることが分かる (証明の手順は Iannelli [4], Inaba [5]などを参照). これにより, モデルが well-posed に定義されていることが確かめられる.

3 定常解

3.1 定常解の導出

モデルの定常解を求める。定常解は、感染者のいない定常状態 (DFSS : Disease-Free Steady State) に対応する自明な定常解と、感染者が定着した定常状態 (ESS : Endemic Steady State) に対応した非自明な定常解の2つに分類される。

まずは自明な定常解である DFSS を $(S_0^*, I_{1,0}^*, R_0^*, V_0^*(\tau), I_{2,0}^*)$ とおく。DFSS を求めると、

$$I_{1,0}^* = I_{2,0}^* = 0, \quad S_0^* = 1 - p, \quad R_0^* = p\theta, \quad V_0^*(\tau) = \mu p(1 - \theta)e^{-\mu\tau}, \quad \tau \geq 0 \quad (3.1)$$

を得る。次に非自明な定常解である ESS を $(S^*, I_1^*, R^*, V^*(\tau), I_2^*)$ とおく。また、簡便のため、 $L(\tau) := \int_0^\tau k(\sigma)d\sigma$ とおく。ESS は DFSS のように完全に解くことはできないが、 S^*, I_1^*, I_2^* は定常状態での感染力 $\lambda^* = \beta_1 I_1^* + \beta_2 I_2^* > 0$ と $V^*(\tau)$ を用いれば、方程式 (2.1b), (2.1c), (2.1g) の左辺を 0 とした方程式より定常解は以下のように表せる。

$$S^* = \frac{\mu(1-p)}{\mu + \lambda^*}, \quad I_1^* = \frac{\lambda^* S^*}{\gamma_1 + \mu}, \quad I_2^* = \frac{(1-w)\lambda^* \langle k, V^* \rangle}{\gamma_2 + \mu}. \quad (3.2a)$$

また、 $V^*(\tau)$ については方程式 (2.1e), (2.1f) から、

$$V^*(\tau) = (\mu p(1 - \theta) + w\lambda^* \langle k, V^* \rangle) e^{-\mu\tau - \lambda^* L(\tau)} \quad (3.2b)$$

$$\langle k, V^* \rangle = \frac{\mu p(1 - \theta) \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau - \lambda^* L(\tau)} d\tau}{1 - w\lambda^* \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau - \lambda^* L(\tau)} d\tau}. \quad (3.2c)$$

以上の結果と、 $\lambda^* = \beta_1 I_1^* + \beta_2 I_2^*$ より、

$$1 = \frac{\beta_1 \mu(1-p)}{(\gamma_1 + \mu)(\mu + \lambda^*)} + \frac{\beta_2 (1-w) \mu p(1 - \theta) \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau - \lambda^* L(\tau)} d\tau}{(\gamma_2 + \mu) (1 - w\lambda^* \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau - \lambda^* L(\tau)} d\tau)} =: F(\lambda^*) \quad (3.3)$$

を得る。これが λ^* が満たすべき方程式である。逆に (3.2) から、方程式 (3.3) を満たす λ^* が与えられれば、対応する ESS が定まる。ESS の存在条件などについては 5 節と 6 節で扱う。

4 感染者のいない定常状態 (DFSS) の安定性

4.1 感染者のいない定常状態 (DFSS) の局所漸近安定性

まずは DFSS における局所漸近安定性 (local asymptotic stability) について解析し、局所漸近安定の条件を求める。局所漸近安定は、疫学的には DFSS に侵入する感染者が“少数”であれば麻疹が流行することはないという状況に対応するので、局所漸近安定の条件を求めることは疫学的にも重要である。

局所漸近安定性は摂動を与えたときの線形化方程式を調べればよい。計算過程は省略し、結論のみを記す。

定理 1 (閾値原理 : Threshold Principle) モデル (2.1) に関して、

- (a) $\mathcal{R}_e < 1$ であれば、DFSS は局所漸近安定になる。
- (b) $\mathcal{R}_e > 1$ であれば、DFSS は不安定になる。

ここで,

$$\begin{aligned}\mathcal{R}_e &:= \frac{\beta_1 S_0^*}{\gamma_1 + \mu} + \frac{\beta_2(1-w)}{\gamma_2 + \mu} \langle k, V_0^* \rangle \\ &= \frac{\beta_1(1-p)}{\gamma_1 + \mu} + \frac{\beta_2(1-w)\mu p(1-\theta)}{\gamma_2 + \mu} \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau} d\tau = \mathcal{R}_{1,e} + \mathcal{R}_{2,e}, \\ \mathcal{R}_{1,e} &:= \frac{\beta_1(1-p)}{\gamma_1 + \mu}, \\ \mathcal{R}_{2,e} &:= \frac{\beta_2(1-w)\mu p(1-\theta)}{\gamma_2 + \mu} \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau} d\tau\end{aligned}$$

とおいた. この \mathcal{R}_e を実効再生産数 (effective reproduction number) と呼ぶ [7]. (この \mathcal{R}_e は方程式 (3.3) の $F(\lambda^*)$ に関して $\lambda^* = 0$ とした値と一致することが分かる.) また, 特にワクチンがない状態 ($p = 0$) のときの実効再生産数 $\mathcal{R}_e|_{p=0} = \frac{\beta_1}{\gamma_1 + \mu} =: \mathcal{R}_0$ を基本再生産数 (basic reproduction number) という.

疫学的に見れば, 実効再生産数 \mathcal{R}_e は, 感染者がいらない定常状態に 1 単位の “平均的な感染者” が侵入したときに, その全感染性期間において生産する 2 次感染者数と理解できる^{†1}. このモデルによれば, $\mathcal{R}_e = 1$ になるような $0 \leq p^* \leq 1$ が存在すれば, それが臨界ワクチン接種割合になる. 具体的に書けば p^* は,

$$\begin{aligned}1 = \mathcal{R}_e &= \frac{\beta_1(1-p^*)}{\gamma_1 + \mu} + \frac{\beta_2(1-w)\mu p^*(1-\theta)}{\gamma_2 + \mu} \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau} d\tau \\ \iff p^* &= \left(1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}\right) \frac{1}{1-C}, \quad C := \frac{\beta_2(\gamma_1 + \mu)}{\beta_1(\gamma_2 + \mu)} (1-w)\mu(1-\theta) \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau} d\tau \geq 0\end{aligned}$$

と表される. ワクチン接種政策実施に際しては, ($0 \leq p^* \leq 1$ となる p^* が存在すれば) ワクチン接種割合を $p^* < p \leq 1$ となるようにできるかどうかひとつの指標になる.

ここで仮に subclinical infection を無視した (すなわち, ワクチン接種者はすべて完全免疫を獲得すると想定した) 場合を考えると, それはモデルで $\theta = 1$ としたものが対応する^{†2}. 対応する実効再生産数は $\mathcal{R}_e = \mathcal{R}_{1,e}$ で, このときの臨界ワクチン接種割合を p_0^* とおけば p_0^* は,

$$1 = \mathcal{R}_{1,e} = \frac{\beta_1(1-p_0^*)}{\gamma_1 + \mu} \iff p_0^* = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$$

となり, もとの p^* よりも小さくなる. つまり, subclinical infection を無視した臨界ワクチン接種割合 p_0^* を達成したとしても, 実際の実効再生産数は,

$$\mathcal{R}_e|_{p=p_0^*} = \frac{\beta_1(1-p_0^*)}{\gamma_1 + \mu} + \frac{\beta_2(1-w)\mu p_0^*(1-\theta)}{\gamma_2 + \mu} \int_0^\infty k(\tau) e^{-\mu\tau} d\tau = 1 + \mathcal{R}_{2,e}|_{p=p_0^*} > 1$$

となってしまう. これは subclinical infection を無視したモデルで目標ワクチン接種割合 p_0^* を定めても, 麻疹を根絶できない可能性があることを意味している. さらに, subclinical infection の感染力が大きい場合は, ワクチン接種割合が 100% (すなわち $p = 1$) であったとしても, $\mathcal{R}_e > 1$ となってしまう (すなわち p^* が $0 \leq p^* \leq 1$ の範囲に存在しない) かもしれない. この場合は出生時のワクチン接種だけでは麻疹の流行を抑えることはできないということになる. これらは, Mossong *et al.* [9] の示唆と合致する.

^{†1} 実効再生産数 \mathcal{R}_e の厳密な理解には次世代行列 (next-generation matrix) の概念を導入する必要がある. ここでは扱わないが, このような疫学的解釈は, Diekmann and Heesterbeek [1], Diekmann *et al.* [2], 稲葉 [7], Thieme [12] などが詳しい.

^{†2} これは基本的な感染症モデルである SIR モデルに一致する.

4.2 感染者のいない定常状態 (DFSS) の大域的漸近安定性

次に DFSS の大域的漸近安定性 (global asymptotic stability) について考察する. 疫学的には, DFSS が大域的漸近安定であるということは, 集団が感染状態に関してどのような人口分布を持っていたとしても十分長い時間が経てば麻疹が自然消滅するという状況に対応する.

大域的漸近安定性の十分条件は比較定理による評価から得られる. まず大域吸収性 (global attractivity) について考える. S に関する方程式を解いて評価すれば, 任意の $\varepsilon > 0$ と任意の $t \geq 0$ に対して $S(t) \leq S_0^* + \varepsilon$ であると仮定しても一般性は失われないことが分かる. これにより $\frac{d}{dt}I_1$ は,

$$\frac{d}{dt}I_1(t) \leq (\beta_1(S_0^* + \varepsilon) - (\gamma_1 + \mu))I_1(t) + \beta_2(S_0^* + \varepsilon)I_2(t) \quad (4.1a)$$

と評価できる. また, 今, $k^\infty = \sup_{0 \leq \tau} k(\tau)$ が存在すると仮定すると, $\langle k, V(t, \cdot) \rangle \leq k^\infty \times 1$ であるから $\frac{d}{dt}I_2$ は,

$$\frac{d}{dt}I_2(t) \leq \beta_1(1-w)k^\infty I_1(t) + (\beta_2(1-w)k^\infty - (\gamma_2 + \mu))I_2(t) \quad (4.1b)$$

と評価できる. (4.1) の評価と比較定理を用いれば, 線形微分方程式系

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}I_1(t) = (\beta_1(S_0^* + \varepsilon) - (\gamma_1 + \mu))I_1(t) + \beta_2(S_0^* + \varepsilon)I_2(t), \\ \frac{d}{dt}I_2(t) = \beta_1(1-w)k^\infty I_1(t) + (\beta_2(1-w)k^\infty - (\gamma_2 + \mu))I_2(t) \end{cases} \quad (4.2)$$

の安定性条件が (2.1) の DFSS に関する大域吸収性の十分条件となることが分かる (比較定理については, たとえば Smith and Waltman [11] の Appendix B を参照). (4.2) の安定性条件と $\varepsilon > 0$ の任意性, さらに定理 1 の結果から, 以下の結論を得る.

定理 2 モデル (2.1) に関して, $k^\infty = \sup_{0 \leq \tau} k(\tau)$ が存在し, $\mathcal{R}_e \leq \mathcal{R}_e^* = \frac{\beta_1 S_0^*}{\gamma_1 + \mu} + \frac{\beta_2(1-w)k^\infty}{\gamma_2 + \mu} < 1$ が成立すれば, DFSS は大域的漸近安定になる.

5 感染者が定着した定常状態 (ESS) の存在

5.1 感染者が定着した定常状態 (ESS) の存在: 実効再生産数が 1 より大きい場合

今, (3.3) の $F(\lambda^*)$ に関して, $F(0) = \mathcal{R}_e$, $F(\infty) = 0$ である. $F(\lambda^*)$ は λ^* に関して連続であるから, 実効再生産数 \mathcal{R}_e が 1 より大きければ, $F(\lambda^*) = 1$ となる $\lambda^* > 0$ が少なくとも 1 つ存在することが分かる. この λ^* と式 (3.2) から対応する感染者が定着した定常状態 (ESS) が定まる. よって, 次の命題が成り立つ.

命題 3 $\mathcal{R}_e > 1$ であれば, ESS が少なくとも 1 つ存在する.

5.2 感染者が定着した定常状態 (ESS) の存在: 実効再生産数が 1 より小さい場合

パラメータによっては, 根絶の臨界ワクチン接種割合 p^* 以上のワクチン接種を実施して, 実効再生産数 \mathcal{R}_e が 1 未満になっていても (すなわち, DFSS が局所的に安定でも) 感染者が定着した定常状態 (ESS) が存在す

る可能性がある。特に、もし $\mathcal{R}_e = 1$ における非自明解の分岐が後退分岐 (劣臨界分岐: backward/subcritical bifurcation) であれば、 $\mathcal{R}_e < 1$ であっても ESS が存在する。ここでは、後退分岐が起こる必要条件について考察する。

今、 $F(0) = \mathcal{R}_e = 1$ の特殊なケースを考える (すなわち $p = p^*$ に固定する)。このとき $F'(0)$ の値が正であれば後退分岐が起こる。 $F(\infty) = 0$ であるから、パラメータが微小に変化して $\mathcal{R}_e < 1$ となったときにも ESS が存在する。

命題 4 モデル (2.1) に関して、 $F(0) = \mathcal{R}_e = 1$ (すなわち、ワクチン接種割合 $p = p^*$) としたときの (3.3) の 0 での微分係数 $F'(0)$ が正であれば、 $\mathcal{R}_e < 1$ となる範囲にも ESS が存在する。

よって、 $F'(0)$ について見ていく。 $F'(0)$ を計算すれば、

$$F'(0) = -\frac{\beta_1(1-p)}{(\gamma_1+\mu)\mu} + \frac{\beta_2(1-w)\mu p(1-\theta)}{\gamma_2+\mu} \left(-\int_0^\infty k(\tau)L(\tau)e^{-\mu\tau}d\tau + w \left(\int_0^\infty k(\tau)e^{-\mu\tau}d\tau \right)^2 \right)$$

となる。 $F'(0)$ の第一項は負であるから、第二項の成分

$$G := -\int_0^\infty k(\tau)L(\tau)e^{-\mu\tau}d\tau + w \left(\int_0^\infty k(\tau)e^{-\mu\tau}d\tau \right)^2$$

が負になることが $F'(0) > 0$ となるための必要条件である。以下では 2 つの具体的な $k(\tau)$ を与えた時の G の値を求める。まず、 $k(\tau) = a\tau + b$ の場合を考える。 $w \leq 1$ も合わせて、

$$G = \frac{1}{\mu^4} ((w-3)a^2 + (2w-3)\mu ab + (w-1)\mu^2 b^2) < 0.$$

以上の計算から、 $k(\tau) = a\tau + b$ の場合は $G < 0$ となるので後退分岐は起こらない。

今度は、単純な階段関数の場合を考える。 $0 < k_0 < k_1$, $0 < \tau_1$ として、 $k(\tau)$ を、

$$k(\tau) = \begin{cases} k_0 & \text{for } 0 \leq \tau < \tau_1 \\ k_1 & \text{for } \tau_1 \leq \tau \end{cases}$$

と定義する。このとき、

$$G = \frac{e^{-\mu\tau_1}(k_1 - k_0)}{\mu^2} \left\{ w(k_1 - k_0)e^{-\mu\tau_1} + 2wk_0 + \mu\tau_1 k_0 - (k_1 + k_0) \right\} - (1-w) \frac{k_0^2}{\mu^2}.$$

この G は w が 1 に近いとき、

$$\begin{aligned} G &\approx \frac{e^{-\mu\tau_1}(k_1 - k_0)}{\mu^2} \left\{ (k_1 - k_0)e^{-\mu\tau_1} + 2k_0 + \mu\tau_1 k_0 - (k_1 + k_0) \right\} \\ &> \frac{e^{-\mu\tau_1}(k_1 - k_0)}{\mu^2} \left\{ -k_1 + (\mu\tau_1 + 1)k_0 \right\} \end{aligned}$$

となり、最後の式は τ_1 が十分大きいときや、 k_1, k_0 の値が近いときには正となる。

問題は、 $F'(0) = -\frac{\beta_1(1-p)}{(\gamma_1+\mu)\mu} + \frac{\beta_2(1-w)\mu p(1-\theta)}{\gamma_2+\mu} G$ が正になるかどうかという点である。たとえば時間尺度を年としたとき、 $\mu = 1/75$, $\gamma_1 = 52$, $\gamma_2 = 104$, $\theta = 0.75$, $w = 0.95$, $\beta_1 = \beta_2 = 100$, $k_0 = 60$, $k_1 = 85$, $\tau_1 = 40$ というパラメータであれば、 $p^* \doteq 0.900$ のとき $\mathcal{R}_e = 1$ となり、そのとき $F'(0) > 0$ が成立するため、定理 4 より $\mathcal{R}_e < 1$ の範囲にも ESS が存在する。ただし、このパラメータは後退分岐が起こるように便宜的にとってきた値であり、現実には適合するかは検討できていない (たとえば、 $k_0 = 60, k_1 = 85$ や $\tau_1 = 40$ は大きすぎるか

もしれない). 現実には, モデル自体の適合性に加えて, $k(\tau)$ に階段関数が適合的か, 適合的だったとしてパラメータがどのような範囲にあるかを検証しなければならない. しかし, 導入でも述べたように, 実態を把握しにくい subclinical infection に関するパラメータ推定は非常に難しい.

6 感染者が定着した定常状態 (ESS) の局所漸近安定性

本節では感染者が定着した定常状態 (ESS) について, 分岐の近傍での局所漸近安定性に関する解析結果を紹介する. 解析は, Inaba and Sekine [8] の方法に倣って行っている.

まずは \mathcal{R}_e と λ^* の関係を見る. 前節で触れたように, 後退分岐は方程式 (3.3) の 0 での微分係数 $F'(0)$ の値を調べることで見つけることができる. 逆に言えば, 陰関数定理を用いて λ^* の \mathcal{R}_e に対する変動で分岐の様子を記述できる. さらに λ^* に関する線形化方程式の安定性の変動を陰関数定理を用いて求めれば, 分岐の近傍での安定性の判別ができる. 紙幅の関係上, 証明は割愛し結論のみを記す.

定理 5 モデル (2.1) の, $\mathcal{R}_e = 1$ において DFSS から分岐した十分小さい ESS に関して,

- (a) $\mathcal{R}_e > 1$ の領域にある ESS は局所漸近安定になる.
- (b) $\mathcal{R}_e < 1$ の領域にある ESS は不安定になる.

7 結論と今後の課題

本研究では, 多くの先行研究と同様に, 実効再生産数 \mathcal{R}_e が 1 より小さければ DFSS が局所漸近安定になり, 逆に $\mathcal{R}_e > 1$ ならば不安定になることを確かめられた. よってワクチン政策の達成目標として臨界ワクチン接種割合 p^* がひとつの目安となることが数学的に裏付けられたことになる. また, subclinical infection を考慮せずにワクチン政策を策定, 実施することは, 麻疹根絶の失敗を招く恐れがあるという示唆が得られた.

一方で, DFSS の大域的漸近安定性の十分条件の導出では, \mathcal{R}_e^* による粗く評価した十分条件のみにとどまった. DFSS の大域的漸近安定性の評価の困難さは, パラメータの値によっては $\mathcal{R}_e = 1$ で後退分岐が起こりうるという結論と関連している. $\mathcal{R}_e < 1$ において ESS が存在すれば, 当然 DFSS は大域的漸近安定にはならないからである. もし現実には $\mathcal{R}_e < 1$ において ESS が存在する可能性がある場合は, ワクチン政策で臨界ワクチン接種割合 p^* を確保するだけでは, 麻疹対策は不十分かもしれない.

最後に, 後退分岐が起こるモデルに関する先行研究に倣って, DFSS から ESS が分岐した付近での ESS について, 前進分岐した ESS であれば安定であり, 後退分岐した ESS であれば不安定になることが確認された. ただし, $\mathcal{R}_e < 1$ での ESS がすべて不安定になるかは, 今回の解析からは不明である. 仮に $\mathcal{R}_e < 1$ で安定な ESS が存在すれば, 麻疹の根絶はより困難になる.

今後の課題については, より厳密な DFSS の大域的漸近安定性の条件の導出, ESS の後退分岐の条件の精緻化, 必ずしも小さくない感染力 λ^* に対応する一般の ESS の安定性解析などが挙げられる. また, ウイルスとの接触の結果 subclinical infection を引き起こすか Boosting が起こるかを決定するパラメータ w をワクチン接種後の経過時間 τ に依存して変化する関数 $w(\tau)$ に置き換えたモデルについて検証することも課題の 1 つである.

参考文献

- [1] Diekmann, O., and Heesterbeek, J. A. P. (2000), *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester.
- [2] Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., and Metz, J. A. J. (1990), On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *J. Math. Biol.* 28: 365-382.
- [3] Glass, K., and Grenfell, B. T. (2003), Antibody dynamics in childhood diseases: waning and boosting of immunity and the impact of vaccination, *J. theor. Biol.* 221: 121-131.
- [4] Iannelli, M. (1995), *Mathematical Theory of Age-Structured Population Dynamics*, Giardini Editori e Stampatori, Pisa.
- [5] Inaba, H. (1998), Mathematical analysis for an evolutionary epidemic model, In *Mathematical Models in Medical and Health Sciences*, M. A. Horn, G. Simonett and G. F. Webb (eds.), Vanderbilt University Press, Nashville and London: 213-236.
- [6] 稲葉 寿 (2002), 「数理人口学」, 東京大学出版会, 東京.
- [7] 稲葉 寿 (編著) (2008), 「感染症の数理モデル」, 培風館, 東京.
- [8] Inaba, H., and Sekine, H. (2004), A mathematical model for Chagas disease with infection-age-dependent infectivity, *Math. Biosci.* 190: 39-69.
- [9] Mossong, J., Nokes, D. J., Edmunds, W. J., Cox, M. J., Ratnam, S., and Muller, C. P. (1999), Modeling the Impact of Subclinical Measles Transmission in Vaccinated Populations with Waning Immunity. *Am. J. Epidemiol.* 150(11): 1238-49.
- [10] Roudierfer, V., Becker, N. G., and Hethcote, H. W. (1994), Waning immunity and its effects on vaccination schedules, *Math. Biosci.* 124: 59-82.
- [11] Smith, H. L., and Waltman, P. (1995), *The theory of the chemostat — dynamics of microbial competition*, Cambridge University Press, Cambridge. [邦訳: ハル・スミス, ポール・ウォルトマン (2004), 「微生物の力学系——ケモスタット理論を通して」, 実教出版, 東京.]
- [12] Thieme, H. R. (2003), *Mathematics in Population Biology*, Princeton University Press, Princeton and Oxford. [邦訳: ホルスト・R・ティーム (2008), 「生物集団の数学 (下) 人口学, 生態学, 疫学へのアプローチ」 日本評論社, 東京.]